

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-1899. — N° 80

ÉTUDE
EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE
DES
INJECTIONS INTRAVEINEUSES
DE SUBLIMÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 19 janvier 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph UZAC,

Né le 12 mai 1876, à Noé (Haute-Garonne),

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE.



LYON

IMPRIMERIE L. BOURGEON

7, rue des Marronniers

—
1899

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-1899. — N° 80

ÉTUDE
EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE
DES
INJECTIONS INTRAVEINEUSES
DE SUBLIMÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 19 janvier 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph UZAC,

Né le 12 mai 1876, à Noé (Haute-Garonne),

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE.



LYON
IMPRIMERIE L. BOURGEON

7, rue des Marronniers

—
1899

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. LORTET DOYEN.
M. LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	(LÉPINE.
	(BONDET.
	(OLLIER.
Cliniques chirurgicales	(PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAILLETON.
Clinique des maladies mentales	PIERRET.
Physique médicale	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie	CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Zoologie et Anatomie comparée	LORTET.
Anatomie	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie	RENAUT.
Physiologie	MORAT.
Pathologie interne	TEISSIER.
Pathologie externe	AUGAGNEUR.
Pathologie et Thérapeutique générales	MAYET.
Anatomie pathologique	TRIPPIER.
Médecine opératoire	POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée	ARLOING.
Médecine légale	LACASSAGNE.
Hygiène	BARD.
Thérapeutique	SOULIER.
Pharmacie	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes	LAROYENNE.
--	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants	MM. WEILL,	agrégé
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.	—
Accouchements	POLLOSSON (A.)	—
Botanique	BEAUVISAGE.	—

AGRÉGÉS

BEAUVISAGE.	ROLLET	DURAND.	PAVIOT.
CONDAMIN.	ROUX.	DOYON.	NOVÉ-JOSSERAND.
COURMONT.	COLLET.	BARRAL.	BERARD.
DEVIC.	BOYER.	MOREAU.	BORDIER.
POLLOSSON (A.).	VALLAS.	PIC.	SAMBUÇ.
ROCHET.	SIRAUD.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, Président ; M. FLORENCE, Assesseur ;

MM. COLLET et PAVIOT, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage de reconnaissance.

A MES FRÈRES

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER,

Chevalier de la Légion d'honneur.

Au moment de quitter l'Université lyonnaise, nous sommes heureux d'adresser nos remerciements à tous ceux qui nous ont témoigné de l'intérêt pendant le cours de nos études médicales.

M. le professeur Cadéac, de l'Ecole vétérinaire de Lyon, a droit le premier à notre gratitude ; éloigné des nôtres, nous avons trouvé près de lui et dans sa famille les charmes d'un nouveau foyer. Dans son laboratoire, mis gracieusement à notre disposition, il a été le maître éminent dont les précieux conseils nous ont été si souvent utiles. Nous lui adressons aujourd'hui l'expression de notre plus vive reconnaissance.

A la même Ecole, M. le professeur Porcher et M. le répétiteur Carougeau ont bien voulu s'intéresser à nos recherches, ils nous ont facilité nos expériences, et leur compétence est le meilleur garant de l'exactitude de nos observations ; nous les remercions bien sincèrement de leur obligeance dont nous avons quelquefois abusé.

Nous avons été pendant deux ans l'élève assidu de M. le professeur Teissier qui a bien voulu nous donner le sujet de ce travail. Nous n'oublierons jamais les connaissances dont nous lui sommes redevable et la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée.

M. le professeur Soulier a daigné accepter la présidence de notre thèse ; nous le remercions bien vivement du grand honneur qu'il nous fait.

Merci à nos chefs militaires qui ont dirigé notre instruction. Le dévouement avec lequel nous les avons vus prodiguer leurs soins éclairés au soldat malade, aussi bien que leurs leçons cliniques nous ont préparé à notre carrière.

A nos camarades d'école nous adressons l'expression de notre sympathie. Que ceux auxquels nous avons été plus particulièrement uni, et auxquels nous devons les meilleurs moments passés à Lyon, reçoivent l'assurance de notre inaltérable amitié que la séparation prochaine ne fera qu'accroître.

J. U.

INTRODUCTION.

L'injection des substances médicamenteuses dans l'appareil circulatoire entraîne, semble-t-il, une absorption si rapide, qu'il n'est point étonnant de voir ce moyen d'administration s'imposer de bonne heure à l'esprit des thérapeutes. Déjà dans Ovide, nous voyons exprimer la possibilité de ce mode de médication, dans ce passage où la magicienne Médée perce de son épée la gorge du vieil Eson, et injecte dans la plaie béante le philtre merveilleux qui rendait la jeunesse.

Mais il faut venir jusqu'au ^{xvii}^e siècle pour trouver des observations scientifiques bien établies.

A cette époque, après l'échec de la transfusion du sang, quelques médecins voulurent tenter les injections de médicaments dans les veines, étudiées déjà, au point de vue expérimental, par le physiologiste anglais Löwer. En Allemagne surtout cette nouvelle méthode donna des résultats merveilleux, si l'on en croit les *Transactions philosophiques*. Une des applications les plus heureuses aurait été une injection intraveineuse d'émétique ayant pour but de provoquer les vomissements dans un cas de corps étranger de l'œsophage. En France, les injections intraveineuses eurent les mê-

mes ennemis que la transfusion du sang et furent peu employées.

Au commencement du siècle, cependant, Percy, qui avait eu, dans ses campagnes, l'occasion de connaître les observations allemandes, administra, par cette voie, de l'opium aux tétaniques et aux hydrophobes. Dupuytren, Magendie, Gaspard ne dédaignèrent pas cette méthode. Duchaussoy, qui nous signale les divers traitements des cholériques, rapporte des cas de guérison à la suite d'injections intraveineuses d'eau tiède, de sérums chlorurés et alcalins, de sulfate de quinine, etc.

De nos jours, Oré a préconisé avec quelques succès l'administration, par cette voie, du chloral dans l'éclampsie et Lépine, les solutions concentrées de bicarbonate de soude dans le coma diabétique. Nous devons indiquer les nombreuses injections de sérum artificiel qui, sous le nom de lavage du sang, ont été pratiquées dans les veines.

Après la découverte des théories microbiennes, et lorsque la thérapeutique se fut enrichie d'antiseptiques puissants, on put croire à la possibilité d'imprégner les humeurs de l'organisme, de substances microbicides assez fortes pour empêcher le développement des germes pathogènes. On fit, dans ce but, des injections veineuses dans les laboratoires.

En 1890, le professeur Baccelli eut l'idée d'injecter des sels de quinine dans les veines des paludéens et obtint de puissants effets avec des doses minimales. Plus tard, il utilisa la puissance antisypilitique du sublimé et les malades chez lesquels il injecta cette sub-

tance, virent disparaître leurs accidents sans qu'il résultât le moindre inconvénient de ce mode d'administration. Plusieurs syphiligraphes employèrent la méthode de Baccelli dans leurs cliniques; elle fut bientôt utilisée dans le traitement des infections aiguës (scepticémie, pyohémie, fièvre puerpérale, etc.). Le professeur Teissier, en nous donnant le sujet de cette thèse, avait l'idée d'employer le sublimé dans les gripes à forme grave.

Ce rapide aperçu sur l'historique de la médication intraveineuse, nous montre que cette méthode, appliquée généralement aux cas désespérés, a donné autrefois des résultats heureux. Son emploi est maintenant raisonné et plus sûr avec les tendances de thérapeutique pathogénique, qui guident les médecins de nos jours. Les injections intraveineuses de sublimé, par la double puissance antiseptique et antisiphilitique de ce sel, sont devenues d'un emploi fréquent dans beaucoup de services.

Ce travail sera une revue d'ensemble des observations expérimentales et cliniques que nous a fournies sur ce sujet la littérature médicale; nous y ajouterons quelques expériences personnelles. Comparant ensuite les avantages et les inconvénients de la méthode de Baccelli nous essayerons de formuler une opinion sur sa valeur thérapeutique.

CHAPITRE I.

HISTORIQUE DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE SUBLIMÉ.

Les auteurs qui se sont occupés de l'étude des antiseptiques ont établi dans quel rapport les substances médicamenteuses devaient se trouver dans les milieux de culture, pour empêcher le développement des germes. Les tableaux de Koch, de Miquel, d'Arloing, de Cornevin et de Thomas, etc., résument l'état de nos connaissances sur ce point. Une application assez naturelle de ces études consistait à imprégner l'organisme d'un animal de la substance antiseptique dans le rapport qu'établissaient les expériences *in vitro*, pour combattre chez lui les germes pathogènes.

D'après le tableau de Koch, par exemple, il suffirait d'introduire dans le système circulatoire, du sublimé à la proportion de 1/200 000 du poids du sang pour tuer le *bacillus anthracis*. On ne manqua pas de s'élever contre ces hypothèses d'antisepsie générale; Büchner répondant aux affirmations de Koch, et se basant sur des idées purement théoriques, disait que

la cellule animale était aussi sensible aux antiseptiques que le germe pathogène lui-même ; il ne doute pas qu'au moment où véritablement les sucs de l'organisme contiendraient 1/200 000 de sublimé, la mort ne fut immédiate.

Le professeur Bouchard, dans sa *Thérapeutique des maladies infectieuses*, expose la question telle qu'elle doit être envisagée. Il établit d'abord que pour détruire un microbe dans l'organisme, il n'est pas nécessaire de le tuer, il suffit, soit par une action directe, soit par une modification de terrain, d'empêcher son développement et sa reproduction. Puis, dosant l'équivalent antiseptique d'une substance donnée, — soit la quantité empêchant le développement des germes dans 1 kilogramme de milieu nutritif — et son équivalent toxique — soit la quantité capable de tuer un kilogramme de matière vivante — cet auteur conclut que, pour que l'antisepsie soit possible avec cette substance, il faut que son équivalent antiseptique soit inférieur à son équivalent toxique.

Ces discussions amenèrent des expériences qui semblaient devoir résoudre cette question de la possibilité de l'antisepsie générale. Koch, pour donner une confirmation expérimentale de la puissance antiseptique du sublimé dans les milieux organiques, injecta cette substance à la dose qu'il indiquait, chez des animaux auxquels il avait préalablement inoculé le charbon ; il ne put empêcher leur mort.

Binz, répondant aux affirmations de Büchner, introduisit dans les veines d'une série de lapins une dose de sublimé 10 fois supérieure à celle qui, d'après

Büchner, devait produire la mort immédiate. Ces animaux résistèrent bien les premiers jours et ne moururent que le cinquième. Bouchard, étudiant expérimentalement l'équivalent toxique des divers antiseptiques, établit que le sublimé amène des lésions graves lorsque la dose injectée dans les veines dépasse 0 gr. 0025 par kilog. d'animal. Ce même auteur essaya le bi-iodure de mercure, introduit toujours par la voie intraveineuse, sur un lot de lapins auxquels il avait préalablement inoculé le charbon. Des divers animaux soumis au traitement, un échappa à la maladie et resta réfractaire à une nouvelle inoculation ; les autres succombèrent mais avec survie sur les animaux témoins ; de plus, leur sang et les fragments de leurs organes inoculés ne donnèrent que des résultats négatifs ; il n'en fut pas de même des animaux n'ayant pas subi l'injection. On ne peut nier que cette expérience du professeur Bouchard ne soit encourageante pour les partisans de l'antisepsie interne.

Cependant, les cliniciens allaient aussi mettre la méthode à contribution dans le traitement des maladies infectieuses.

En 1890, le professeur Baccelli utilisait l'action de la quinine sur l'hématozoaire de paludisme. Injectant ce médicament dans les veines de malades atteints de la malaria, il obtint d'excellents résultats.

En 1893, le même auteur publie un nouveau mode de traitement de la syphilis par les injections intraveineuses de sublimé. Cette application constitue-t-elle une tentative d'antisepsie générale ? C'est un point sujet à discussion tant qu'on ne connaîtra pas le mode

d'action du mercure dans cette affection. Est-ce en tant qu'antiseptique agissant contre un microbe ou un germe inconnu que le sublimé est anti-syphilitique ou bien en tant qu'antidote neutralisant un virus ? Quoi qu'il en soit, la méthode du professeur Baccelli produisit de bons effets et fut utilisée dans la syphilis d'abord, puis bientôt dans le traitement des maladies infectieuses à germe bien défini et où le sublimé agit, à n'en pas douter, comme antiseptique interne général.

Les syphiligraphes qui ont employé cette méthode sont nombreux : en Italie, on compte après Baccelli, Jemma Columbini, Nieddu, Campana, Brussi, Tommassoli, etc. Tous ces auteurs reconnaissent l'efficacité de la méthode et le peu de danger auquel elle expose.

En Allemagne, Görl, Lewin, Neumann, Blasko, Dinkler ont imité les syphiligraphes italiens, de même que Neiser, Schwimmer, Neumann et Lang en Autriche. Tout en reconnaissant la valeur de la méthode, quelques-uns de ces auteurs font des réserves sur les difficultés techniques et sur la possibilité des thromboses locales.

En Russie, Kussel, Lukosiewicz, Lindstrøm, Stoukownikoff employèrent souvent les injections intraveineuses.

Ce dernier auteur avait déjà établi que, à son avis, le meilleur mode de traitement mercuriel était celui qui pourrait fortement imprégner l'organisme le temps nécessaire pour y détruire les substances pathogènes, mais avec une quantité assez minime, pour qu'il pût

s'éliminer aussitôt ; lorsque la méthode de Baccelli fut connue, il fut un de ses premiers partisans.

Lane, en Angleterre, n'eut qu'à se louer du même mode de traitement.

En France, l'école de Nancy, Julien, Abadie se déclarent partisans d'une méthode qui, habilement appliquée, disent-ils, ne présente aucun inconvénient et peut, par son action rapide, être d'un grand secours.

Les injections intraveineuses de sublimé ont été employées dans le traitement de quelques autres affections.

En 1895, Desguin traite par cette méthode quatre cas de pyohémie ou de septicopyohémie et fut assez heureux pour obtenir trois cas de guérison.

Kesmarski, Von Auber, rapportent des cas favorables dans le traitement de la fièvre puerpérale.

En 1898, Senger, convaincu, dit-il, que le rhumatisme articulaire aigu n'est qu'une sorte de pyohémie due à l'infection générale sanguine à porte d'entrée amygdalienne, a voulu employer un bactéricide énergique agissant directement sur le sang. Il a eu recours à des injections intraveineuses de sublimé à 1 et 2 %. L'effet thérapeutique est excellent, d'après l'auteur. Lœvi traite encore avec succès par la même méthode les localisations séreuses de la blennorragie ; enfin, quelques cliniciens, Baccelli lui-même, auraient employé ce mode de traitement dans des gripes à forme grave.

Cependant, la méthode du professeur italien, parut audacieuse à certains esprits. Le contact du sel de

mercure n'allait-il pas produire sur l'endocarde un choc suivi d'une syncope mortelle? Cette possibilité avait été émise par Ullmann, de Vienne, qui produisit la mort chez des lapins auxquels il avait injecté des doses faibles de sublimé, et chez lesquels l'autopsie n'avait révélé aucune lésion. En outre, le bichlorure de mercure n'allait-il pas former des albuminates insolubles et produire, par ce mécanisme, des thromboses et des embolies? Ces craintes avaient été hautement exprimées par le professeur Kaposi, qui condamnait *a priori* cette méthode.

D'ailleurs, parmi les cliniciens qui employèrent ce mode de traitement, plusieurs éprouvèrent les mêmes appréhensions; la plupart voulurent s'assurer que la méthode n'était pas dangereuse avant de l'employer chez leurs malades; ils firent quelques injections sur les animaux et quelques-uns l'essayèrent sur eux-mêmes.

Si nous ajoutons à ces deux objections celle formulée par Büchner, à savoir, que le sublimé introduit dans les liquides [de l'organisme, détruirait aussi vite la cellule animale que la substance pathogène, nous comprendrions quels seraient les dangers de la méthode, si ces critiques, exprimées le plus souvent *a priori*, trouvent une confirmation dans des expériences. C'est l'observation des faits expérimentaux et cliniques qui, seule, nous permettra de juger et de la toxicité des injections intraveineuses de sublimé et des lésions locales ou à distance qui pourraient être la conséquence de ces injections.

CHAPITRE II.

TOXICITÉ DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE SUBLIMÉ. — COMPARAISON AVEC LES AUTRES MODES D'ABSORPTION. — LÉSIONS PRODUITES.

I. — Avant qu'il fut question d'antisepsie générale, quelques expérimentateurs, dans d'autres buts, avaient pratiqué des injections intraveineuses de sels de mercure. Gaspard, en 1821, avait produit la mort chez des chiens de moyenne taille, en leur injectant dans les veines 4 centigrammes de sublimé. Binz, en 1883, avait amené la mort, en cinq jours, de lapins auxquels il avait administré par cette voie, une dose équivalente à 0^{sr}002 par kilogramme d'animal.

Bouchard, dans une étude sur le pouvoir toxique des divers antiseptiques, établit expérimentalement que le sublimé donne des accidents lorsque la dose injectée dans les veines, dépasse 0^{sr}0025 par kilogramme. Le professeur Baccelli a bien voulu nous faire part des résultats qu'il a obtenus chez les animaux, avant la vulgarisation de sa méthode. Les doses de 1 à 4 centi-

grammes ont été injectées par lui à des chiens sans qu'il en résultât des troubles apparents. Chez le lapin, il aurait eu des résultats comparables.

Nous avons entrepris, avec l'aide de M. le répétiteur Carougeau, plusieurs séries d'expériences pour établir les doses minima de sublimé qui, injectées dans les veines, amènent des signes d'intoxication.

INJECTIONS INTRA VEINEUSES.

SÉRIE I.

INJECTIONS DE DOSES CROISSANTES.

EXP. I.

Chien braque roux. — Poids 21 kil.

Janv. 27.	Inj. intravein.	0 ^g 006.	
28.			Pas de réaction locale ni générale.
29.		0,008.	
Févr. 5.		0,012.	Hg 1 h. 1/4 après dans les urines.
6.			Un peu d'albumine, bon état général.
10.		0,020.	
			Hg 10 min. après.
11.			Diarrhée, pas d'albumine.
12.		0,030.	
13.			Diarrhée, pas d'albumine. Appétit conservé.
15.		0,040.	
			Hg 1 h. après.
16.			Signes d'intoxication, torpeur, perte d'appétit. Indican, dis- que d'albumine. Amaigris- sement.

	25.		Etat amélioré par 10 jours de repos.
	26.	0,040.	Hg 16 h. après.
	27.		Albumine, indican, pigments biliaires, pas d'urobiline, ni de sucre, diarrhée.
Mars	2.		Hg 4 jours après.
	3.	0,056.	
	4.		Hg 15 h. après.
	6.		Beaucoup d'albumine et d'indican.
	13.	0,080.	
	15.		Albumine, diarrhée, amaigrissement.
			Hg 2 jours après.
	17.		Pas Hg 4 j. après.
	22.		Beaucoup d'albumine.
			Pas Hg 8 j. après.
	29.	0,100.	
	31.		Hg 48 h. après.
Avril	3. Mort.		

Toxicité. — Albumine légère au début, passagère. Accidents d'intoxication aiguë à 0,040, soit 0,002 par kil. — Mort à 0,100, soit 0,005 par kil.

Elimination. — On trouve du mercure 1 h. 1/4 après, et jusqu'à 15 heures après. On peut en trouver encore 48 heures et 4 jours après lorsque les symptômes d'intoxication se sont déjà produits.

Autopsie. — Maigreur extrême. Pas d'ulcérations buccales. La muqueuse stomacale présente des lésions d'inflammation chronique, ainsi que celle des premières portions de l'intestin grêle. Ulcérations au niveau du duodénum.

Foie volumineux, foncé, gorgé de sang.

Rein congestionné sans trace de lésions anciennes.

Cœur, poumons intacts.

Examen microscopique. — Reins — Lésions épithéliales des tubes contournés dont les cellules desquamant dans la lumière du tube. Vastes hémorragies dans plusieurs tubes et dans leurs interstices. Dégénérescence graisseuse.

EXP. II.

Chien mouton, jeune. — Poids 19 kil 500.

Févr. 20. Inj. intravein 0⁸020.

Pas de réaction dans les jours
qui suivent.

26. 0,028.

27. Urines contiennent un léger
disque d'albumine, pigments
biliaires.

Mars 1. 0,032. Pas Hg 1¹ h. après.
Pas Hg 4 j. parès.

2. Pas d'albumine, pas d'amai-
grissement.

3. 0,040.

Rien dans les urines, ni albu-
mine, ni pigments biliaires,
pas d'urobiline, augmenta-
tion de la quantité d'indican.
Diarrhée.

6. 0,048. Pas Hg 3 j. après.
Etat général mauvais, diar-
rhée, diminution d'appétit,
albumine.

10. 0,060.

Albumine, indican, diarrhée.

Mars 13. 0,080.

Albumine et pigments billiaires, pas d'urobiline, ni de sucre.

Hg 3 j. après.

14. Mort.

Toxicité. — Albuminurie passagère au début.

Signes d'intoxication à 0,040-0,048 soit 0,002 par kil.

Mort. à 0,080 soit 0,0043.

Elimination. — Au début de l'expérience, on constate la présence du mercure dans les urines 11 h. après, on n'en trouve plus 4 jours et 3 jours après. A la fin de l'expérience, 3 jours ne suffisaient plus à l'élimination, on en trouvait après cette date.

Autopsie. — Ulcérations buccales superficielles. Estomac congestionné sans ulcérations. Au niveau du duodénum, ulcérations de la grosseur de pièces de 0, 20 c., arrondies. On en trouve de moins en moins confluentes jusqu'au cœcum; points ecchymotiques sur la muqueuse intestinale. Foie congestionné, les reins présentent des traînées de sang extravasé dans la substance corticale. Rien aux autres organes.

Examen microscopique. — Ulcérations intestinales. Desquamation de l'épithélium sur les sommets des villosités qui entourent la perte de substance. Hémorragies dans les villosités, dans la couche cellulaire sous muqueuse. La perte de substance s'étend jusqu'à la couche musculieuse interne. Au niveau de l'ulcération examinée, une artériole est thrombosée.

Reins. — L'épithélium desquame dans tout le système urinaire, surtout dans les tubes contournés. On trouve à ce niveau des cylindres épithéliaux; tout autour, dans le tissu conjonctif, vastes hémorragies, diapédèse intense de globules blancs; le glomérule ne paraît pas altéré.

EXP. III.

Vieux chien noir. — Poids 25 kil., un peu d'albumine.

Mars	5.	Inj. intravein.	0,030	
	10.		0,040	Augmentation de l'albumine.
				Pas Hg 10 m. ap.
	13.		0,060	
	15.			Beaucoup d'albumine, indicant.
	16.			Hg 3 j. après.
				Pas de pigments biliaires, d'urobiline, ni de sucre, diarrhée.
	17.			Pas Hg 4 j. après.
	19.			Etat toujours mauvais, perte d'appétit, diarrhée intense.
	20.			
				Pas Hg 6 j. après.
	28.			Amaigrissement considérable.
	31.			Mort.

Toxicité. — Chez ce vieux chien 0,040 soit 0,0016 par kil., ont amené l'augmentation de l'albumine préexistante.

Une nouvelle dose de 0,060 soit 0,0023 par kil. a amené des troubles digestifs, de l'albumine et la mort en 17 jours.

Elimination. — Le rein fonctionnait mal chez ce chien. On n'a pas trouvé du mercure 10 min. après. La présence de ce métal a été constatée une seule fois 3 jours après.

Peut-être s'en éliminait-il davantage par l'intestin.

Autopsie. — On trouve des ulcérations buccales peu étendues au niveau des deux commissures labiales.

L'estomac présente de nombreuses ulcérations profondes allant presque jusqu'à la perforation. L'intestin grêle rempli de sécrétion visqueuse, adhérente et hémorragique, est le siège de plusieurs ulcérations allongées dans l'axe du tube digestif. Foie congestionné. Les reins sont un peu augmentés de volume et présentent à la coupe de petites hémorragies interstitielles.

Au cœur, vieille endocardite mitrale et tricuspidiennne.

Examen microscopique. — Rein. Mêmes lésions épithéliales des tubes contournés, hémorragies dans la substance corticale. Une goutte de $\text{SO}^4 \text{H}^2$ sur une coupe placée dans le champ du microscope, éclaireit la préparation et amène la production de nombreuses petites bulles gazeuses.

La muqueuse gastrique présente des lésions de l'épithélium glandulaire et de nombreux points d'hémorragie autour des ulcérations.

Foie. — Les travées des cellules hépatiques sont séparées par des capillaires très dilatés ; pas de sang extravasé, dilatation des veines sus-hépatiques qui sont entourées de tissu conjonctif.

EXP. IV.

Chien blanc, jeune. — Poids, 10 kil.

Mars 19. Inj. intravein. 0^g024.

Hg, 1/4 d'h. apr.

20.		Pas d'albumine.
24.		Ulcérations buccales, diarrhée, mais bon état général.
27.		0,020.
31.		Pas d'albumine.
Avril 11.		0,030.
16.		0,040.

Albumine, indican, diarrhée,
vomissements.

Avril 19. 0,060.

Amaigrissement marqué.

22. 0,080.

24. Mort. Hg 48 h. après.

Toxicité. — Une première dose de 0,002 par k. amène les signes d'une intoxication légère sans albumine et sans trouble de l'état général.

Une dose de 0,003 par k. amène une aggravation marquée ; mort après une injection de 0,008.

Elimination. — Hg a été retrouvé dans les urines 1 heure après l'injection; il existait encore 48 heures après, à la fin de l'expérience.

Autopsie. — Etat de maigreur assez prononcé. Le tube digestif présente des ulcérations buccales, gastriques et duodénales. Foie gorgé de sang. Le rein, augmenté de volume, est le siège de petites hémorragies visibles à la coupe.

Rien aux autres organes.

Au microscope on constate dans le rein les mêmes lésions que dans les expériences précédentes. Réaction très nette par l'acide sulfurique. Dans le foie, les veines sus-hépatiques dilatées sont entourées de travées de cellules déformées et en voie de dégénérescence graisseuse.

EXP. V.

Chienne âgée. — Poids 11 k. Pas l'albumine.

Févr. 10. Inj. intravein. 0,012.

Pas de réaction.

12. 0,036.

Hg 1 h. après.

Diarrhée, état paraissant bon.

13. Beaucoup d'albumine, amaigrissement.

16. Mort.

Toxicité. — 0,003 par k. ont amené la mort en quatre jours avec les symptômes de violente entérite, beaucoup d'albumine.

Elimination. — Nous avons trouvé du mercure 1 h. après.

Autopsie. — Nous avons trouvé des ulcérations buccales, gastriques et duodénales, quelques unes vers le cœcum.

Endocardite mitrale et aortique avec foie cardiaque.

Reins congestionnés, présentant quelques kystes.

Cystite purulente.

Au microscope. — On trouve les lésions de néphrite aiguë. Altération des cellules des tubes urinifères, infiltration leucocytaire dans le tissu cellulaire et hémorragies interstitielles, cylindres épithéliaux.

Foie. Dilatation des veines sus-hépatiques. Déformation des travées cellulaires. Dégénérescence graisseuse.

EXP. VI.

Lapin. — Poids, 2 k. 100 gr.

Nov. 15. Inj. intravein. 0,001.

18. 0,003.

22. 0,004.

25. Mort.

Toxicité. — Pas de troubles appréciables jusqu'à l'administration d'une dose équivalente à 0,002 par k. qui amène la mort après 3 jours.

Ulcérations buccales, gastriques, duodénales, quelques-unes occupent la région cœcale; toute la muqueuse intestinale est congestionnée.

On trouve les mêmes caractères microscopiques dans les organes du lapin que dans ceux du chien; la réaction par $\text{SO}^4 \text{H}^2$ produit des bulles gazeuses en plus grande quantité.

EXP. VII.

10 nov. — 2 lapins de 2 k. reçoivent 0,002 par kilo.

Pas de réaction dans les trois jours qui suivent ; signes d'abattement le quatrième jour ; mort le cinquième jour après l'injection.

L'autopsie permet de constater les lésions de gastro-entérite avec ulcérations et de néphrite aiguë.

EXP. VIII.

Chien jeune. — Poids, 15 kil.

Juill. 23.		0,042.	
25.			Albumine, indican, diarrhée intense.
			Hg 48 h. après.
26.			Albumine, amaigrissement.
27.		0,040.	Indican, urines troubles sans cylindres.
			Hg 3 jours après.
30.			Hg 5 jours après.
Août 2.			Le chien est assommé, poids 11 k.

Toxicité. — 0,003 par kilo ont amené signes d'intoxication aiguë, mais n'ont pu amener la mort.

Albumine, indican, diarrhée, amaigrissement énorme.

Élimination. — La grande quantité injectée et les lésions rénales qui en ont été la conséquence, expliquent la lenteur d'élimination.

Exp. IX.

Chien âgée. — Poids, 9 k.

Juillet 23.		0,040.	
27.			Amaigrissement, diarrhée, perte d'appétit.
Août 2.			Mort.

Toxicité. — 0,0045 par kil. amène la mort chez un vieux chien en 8 jours.

De l'ensemble des expériences de cette première série, il résulte que *chez le chien*, en employant des doses croissantes administrées tous les trois jours, nous provoquons quelquefois au début, une albuminurie passagère. Mais les signes d'intoxication : diarrhée, albumine, indican, ulcérations buccales, ne s'observaient qu'après l'administration d'une dose équivalente à 0,002 par kilog. La dose amenant ces signes d'intoxication a été souvent plus élevée chez les jeunes chiens.

Lorsque nous avons voulu produire la mort en augmentant la quantité administrée, nous l'avons provoquée à des doses variant de 0,0035 chez les vieux chiens, et 0,008 chez les jeunes.

Cette dose de 0,002 par kilo injectée en une seule fois a produit chez un vieux chien des signes non douteux d'intoxication.

Chez le lapin. — Nos expériences, comme celles de Binz, nous permettent de dire qu'une seule dose de 0,002 amène la mort en 5 jours.

Chez le chien. — Une seule dose de 0,005 par kilog. a amené la mort en 8 jours.

SÉRIE II.

INJECTION D'UN MILLIGRAMME PAR KIL.

EXP. X.

Petit chien roux. — Poids 10 kil. 500.

Avril 24. Inj. intravein. 0,010.

Pas d'albumine, indican.

Pas Hg dans urine
30 h. après.

Mai 2. 0,010.
5. 0,010.
8. 0,010.

Pas d'albumine, indican.

Hg 1/4 h. après.

16. 0,010.
19. 0,010.

Pas d'albumine.

Hg 5 h. après.

22. 0,010.
26. 0,010.

Pas d'albumine. Amaigrisse-
ment, diarrhée.

Hg 30 h. après.

Juin 2.
6. 0,010.
9. 0,010.

Pas d'albumine.

12. Chien est sacrifié. Poids 8 kil. 500.

Hg dans le foie et
dans urine 2 j. ap.

Toxicité. — 0,001 par kilo; pendant 45 jours, à 4 jours d'intervalle n'ont jamais donné de symptômes aigus d'intoxication. — Amaigrissement, la quantité d'indican a paru augmentée, jamais d'albumine, un peu de diarrhée.

Élimination. — Hg a apparu 1/4 d'h. après, 5 h. après. — Pas Hg 30 h. après, au début du traitement. — Hg 30 h. après, 48 h. après, à la fin du traitement.

Autopsie. — Etat de maigreur assez prononcé. Tuberculose du foie et du poumon. Pas de lésions macroscopiques imputables au sublimé ; le tube digestif paraît sain dans toute son étendue. Foie et reins graisseux.

Examen microscopique. — Reins. — L'épithélium des tubes contournés se colore mal. Les cellules granuleuses ont des contours mal définis ; en certains points, desquamations dans la lumière du tube. Quelques points d'hémorragies.

Foie. — Hémorragies interstitielles dans les travées hépatiques dégénérescence graisseuse due en partie à la tuberculose.

EXP. XI.

Gros chien roux. — Poids 18 kil.

Juill. 23. Inj. intravein. 0,018.

Pas d'albumine.

Hg 1 h. 1/2 après.

25. 0,018.

27. 0,018.

Pas Hg 48 h. ap.

30. 0,018.

Ni albumine, ni indican, bon état général.

Août 1.

Pas Hg 60 h. ap.

3. 0,018.

Pas Hg 20 h. ap.

5. 0,018

Pas d'albumine.

7. 0,018.

8. Tué par section du bulbe. Poids 17 kil.

Hg 24 h. après dans foie et dans urines.

Toxicité. — 0,001 par kilo, pendant 15 jours, à 3 jours d'intervalles n'ont jamais donné des signes aigus d'intoxication, jamais d'albumine, pas de diarrhée.

Elimination. — Hg, 1 h. 1/2 après, 24 h. après à la fin du traitement. — Pas Hg, 20 h. après, 48 h. après, 60 h. après.

Autopsie. — Gros ganglions trachéo bronchiques tuberculeux, pas de lésions imputables au sublimé, rien au tube digestif. Les reins examinés au microscope présentent des lésions des tubes contournés moins prononcées que pour les chiens de la série I. Hémorragies plus rares, tuméfaction trouble de l'épithélium avec desquamation, pas de calcification.

EXP. XII.

Jeune chienne grise. — Poids 12 kil.

Juillet 23. Inj. intravein. 0,012.

25. 0,012.

Pas d'albumine.

Hg 1/2 h. après.

27. 0,012.

30. 0,012.

Ni albumine, ni indican.

Août 3. 0,012.

7. 0,012.

Pas d'Hg dans urine.

8. Tué par section du bulbe. Poids 11 kil,

Hg dans le foie

24 h. après.

Toxicité. — 0,001 par kil, n'ont amené aucune lésion, ni aucun signe d'intoxication, pas d'albumine.

Elimination. — Hg 1/4 d'h. après. — Pas Hg 24 h. après. — Hg dans le foie alors qu'il n'en existait pas dans les urines.

Reins : Lésion des tubes contournés, pas de calcification, quelque points d'hémorragie.

Exp. XIII.

Lapin. — Poids 2 kil. 600.

Nov.	25.		0 ⁰ 002.
	28.		0,002.
Déc.	1.		0,002.
	4.		0,002.
	7.		0,002.
	8.		Assommée. Poids 1 kil. 900.

0,001 par kil. ont amené un amaigrissement marqué sans autres troubles de l'état général.

Rien au tube digestif. Par $\text{SO}^4 \text{H}^2$ dégagement de bulles de gaz sur une coupe de rein, lésions très apparentes des tubes contournés. Dégénérescence graisseuse du foie.

La dose de 0,001 par kilogramme, injectée à trois jours d'intervalle, pendant plusieurs semaines, n'a pas amené des signes très marqués d'intoxication.

Pas de gastro-entérite ni d'albumine ; la dose d'indican ne nous a pas paru augmentée. Néanmoins, l'amaigrissement et surtout les lésions microscopiques nous permettent d'assurer que l'administration de cette dose pendant longtemps n'est pas inoffensive.

Le lapin paraît résister moins bien que le chien à l'administration intraveineuse de sublimé.

SÉRIE III.

INJECTION D'UN DEMI-MILLIGRAMME PAR KIL.

Exp. XIV.

Lapin. — Poids 1 kil. 950.

Déc.	9.	Inj. intravein.	0 ⁰ 001. soit 0,005 par kil.
	12.		0,001.
	15.		0,001.
	18.		0,001.

- Déc. 21. 0,001.
22. L'animal est assommé. Poids 1 kil. 750.
Aucune lésion à l'autopsie.

EXP. XV.

Chien blanc. — Poids 10 kil.

- Nov. 30. Inj. intravein. 0,005.
Déc. 1^{er}. 0,005.
3. 0,005.
Pas d'albumine ni de diarrhée;
la quantité d'indican ne pa-
rait pas augmentée.
5. 0,005.
8. 0,005.
10. 0,005.
12. 0,005.
Pas d'albumine, bon état gé-
néral.

13. Le chien est assommé. Poids 9 kil. 800.

Autopsie. — Pas de lésions apparentes macroscopiquement
au tube digestif ou aux reins.

Au microscope pas de signes de néphrite, pas d'hémorra-
gies rénales.

EXP. XVI.

Chien roux. — Poids 12 kil.

- Nov. 30. Inj. intravein. 0,006.
Déc. 1^{er}. 0,006.
3. 0,006.
Pas d'albumine, pas de diar-
rhée.

Déc.	5.		0,006.
	8.		0,006.
	10.		0,006.
Pas d'albumine.			
	12.		0,006.
	13.	Le chien est assommé. Poids 11 kil. 500.	

Autopsie négative.

La dose de 0,0005 par kil. administrée à deux jours d'intervalle, pendant plus d'une semaine, nous a paru ne pas amener d'accidents. Pas de symptômes d'intoxication, pas d'amaigrissement, pas de lésions appréciables.

II. — Nous avons cru utile de rapprocher de nos expériences, les recherches faites par Prévost de Genève, et quelques autres auteurs, relatives à l'intoxication par le sublimé introduit par la voie gastrique, ou par la voie sous-cutanée.

Lorsqu'on fait absorber du sublimé par le *tube digestif*, on produit chez le *lapin*, d'après Prévost, les symptômes d'une intoxication aiguë amenant la mort en 24 heures, lorsque la dose administrée équivaut à 0,04 par kil.

A dose un petit peu moindre, on produit une intoxication subaiguë avec dépérissement, albuminurie, diarrhée.

L'ingestion de 0,02 n'amène des lésions qu'après un certain temps.

Pour Saikowsky, cette dose entraînerait la mort en 15 jours.

Introduit par la *voie sous-cutanée*, chez le *lapin*, le sublimé amène, d'après Prévost, une intoxication suraiguë

évaluant en 15 ou 18 heures, lorsque la dose administrée est de 0,02 par kil.

A 0,01 par kil. on produit des accidents intestinaux violents s'accompagnant d'oligurie et d'albuminurie, la mort survient vers le troisième jour.

Le chiffre de 0,005 représente une dose pouvant être prolongée assez longtemps sans produire de signes d'intoxication.

Etudiant sur d'autres espèces animales, Prévost établit que chez le cobaye, la dose de 0,01 produit comme chez le lapin, un empoisonnement subaigu.

Les expériences de Saikowsky sont en tout comparables à celles de Prévost, de même que celles de Mayengon et Bergeret.

Nous avons fait des injections sous-cutanées de sublimé dans quelques espèces animales et voici le résultat de nos recherches.

INJECTIONS SOUS-CUTANÉES.

EXP. XVII.

Petit chien tacheté. — Poids 7 k.

Mai 3. Inj. sous-cut. 0,01.

5.		0,015.	
8.		0,02.	
16.		0,025.	
19.		0,03.	Diarrhée.
20.		0,035.	Un peu d'albumine.
22.		0,04.	Albumine, amaigrissement.
26.		0,05.	Ulcérations buccales, indican.
29.			Mort.

Toxicité. — La dose de 0,005 par k. amène signes d'intoxication. Mort 4 jours après l'administration d'une dose équivalente à 0,009 par k.

Autopsie. — Lésions du tube digestif : ulcérations intestinales moins nombreuses qu'à la suite des injections intraveineuses. Au microscope on retrouve les signes de néphrite.

EXP. XVIII.

Petit chien. — Poids 4 k. 500.

Mai 3. inj. sous-cut. 0^g03.

5. 0,04.

6. Albumine, diarrhée, augmentation de l'indican.

8. Mort.

Toxicité. — La dose de 0,008 par k. a amené des signes d'intoxication et la mort en 4 jours.

EXP. XIX.

Cobaye. — Poids 510 grammes.

Nov. 28. Inj. sous-cut. 0^g002 par kil.

30. 0,004.

Déc. 3. 0,004. Poids 500 gr.

6. 0,006.

9. 0,008.

12. 0,01.

Amaigrissement très marqué.

15. Mort, Poids 380 gr.

Toxicité. — La dose de 0,004 par kilo n'avait pas amené de diminution de poids. Amaigrissement après des doses de 0,006. 0,008. Mort trois jours après administration de 0,01.

Autopsie. — Point de péritonite autour d'une ulcération intestinale. Nombreuses indurations dans le tissu cellulaire sous-cutané.

EXP. XX.

Lapin. — Poids 2 k. 050.

Nov. 28.	0,003	par kil.
30.	0,005.	
Déc. 3.	0,006.	
6.	0,008.	
9.	0,01.	
12.		

Mort. Poids 1500 gr.

Toxicité. — Après des doses progressives, 0,01 par kilo ont amené mort en 3 jours avec les lésions qui accompagnent l'intoxication aiguë.

Nous résumons dans le tableau suivant le résultat des expériences faites par les auteurs que nous avons cités et de nos recherches personnelles.

VOIE GASTRIQUE					
	INTOX. AIGUE 15 à 24 h.	INT SUBAIGUE 3 à 5 jours	INT. LENTE	DOSE PARAISSANT INOFFENSIVE	
Lapin.	0,04 par k.	0,03	0,02 mort en 13 jours	0,01 et au-dessous.	Prévost Saikosky, etc.
VOIE SOUS-CUTANÉE					
Lapin.	0,02	0,01	0,005	Dose 0,002	Prévost Saikosky
Cobaye	0,02	0,01			Mayencon
Chien.		0,003			et Bergeret, etc. Charrin et Roger, etc. Expér. pers.
VOIE INTRAVEINEUSE					
Lapin.	0,03 Bouchard.	0,002 Biaz. expér. pers.	0,001	Dose 0,0005	
Chiens.	0,05 0,01	0,003 à 0,005	0,001 peut être con- tinué longtemps	Dosé 0,0005 et au-dessous.	Expér. pers.

Les résultats des diverses expériences résumées dans ce tableau nous permettent de considérer comme établies ces conclusions affirmées par Prévost : introduites par la voie sous-cutanée, les doses nocives doivent être deux fois plus faibles que les doses introduites par le tube digestif pour produire des lésions comparables. Nous ajouterons que pour amener les mêmes effets toxiques, la dose introduite dans les veines doit être près de cinq fois inférieure à celle administrée par le tissu cellulaire sous-cutané.

Nous croyons que l'on peut faire chez le chien des injections intraveineuses de 0,0005 par kilog. d'animal sans qu'il en résulte des effets nocifs.

III. — Lésions produites par le sublimé. — Pathogénie de quelques symptômes. — Le tube digestif est particulièrement atteint dans l'intoxication par le sublimé. La muqueuse gingivale présente souvent des érosions superficielles, quelquefois des ulcérations atteignant le derme. Nous avons toujours trouvé l'œsophage intact. L'estomac surtout, dans la région pylorique, le duodenum et le cœcum sont les organes où les lésions sont le plus confluentes. Sur une muqueuse hyperhémée dans toute son étendue, recouverte de sécrétion diarrhéique, très fétide, hémorragique assez souvent, on voit apparaître des ulcérations à bords déchiquetés, allongées dans l'axe du tube digestif. Ces lésions de la grosseur de pièces de 0,20 cent. sont d'une profondeur variable; on peut n'avoir qu'une desquamation de l'épithélium, le plus souvent la perte de substance intéresse toute la couche celluleuse sous-muqueuse. Elle ne va jamais jusqu'à la perforation.

Examinées au microscope, ces lésions ont toujours présenté les mêmes caractères. Sur les bords de l'ulcération, le sommet des villosités et la moitié supérieure de l'intervalle qui les sépare sont dépourvues d'épithélium. Dans les parties profondes de ces intervalles, et dans les canaux glandulaires on voit les cellules de revêtement, mal colorées, se détacher de leur chorion et tomber dans la lumière du tube. Dans les papilles des villosités et dans le tissu conjonctif sous-muqueuses, on distingue des hémorragies en nappe qui s'étalent entre les culs-de-sac glandulaires. Parfois quelques artérioles sous-jacentes sont thrombosées.

Au milieu de l'ulcération, on voit la couche musculaire interne dont les fibres écartées tombent dans le tube digestif. D'autres fois, ces fibres sont séparées par du tissu conjonctif qui prolifère en devenant le siège d'une vascularisation et d'une diapédèse intense. Ce phénomène indique une tendance à la cicatrisation.

Lorsque le sublimé est introduit par le tube digestif, les lésions que nous venons de décrire sont surtout marquées dans l'estomac. A la suite des injections sous-cutanées et surtout des injections intraveineuses, les ulcérations sont plus graves dans l'intestin.

Une dose massive introduite en une seule fois, produit plus de lésions qu'une dose plus forte fractionnée.

Quelle est la pathogénie des accidents que nous venons de décrire ? Les lésions gastriques qui apparaissent à la suite de l'ingestion du sublimé peuvent être dues à l'action directe de ce sel avant son absorption; il faut cher-

cher une autre explication de la gastro-entérite ulcéreuse consécutive aux autres modes d'administration.

Möering et Böhm ont constaté dans l'empoisonnement par les métaux (mercure, arsenic, platine), une diminution de la tension artérielle, due sans doute à des vaso-dilatation des organes internes; ils veulent expliquer, par ces désordres circulatoires, les lésions intestinales.

Pour Prévost et Roy, il faut encore ici, faire jouer un rôle à l'action directe du mercure. Ce métal s'élimine par les selles où il a été constaté par Merget. Les capillaires sous-muqueux et les glandes forment un système sécréteur qui est bientôt détruit lorsque le mercure s'élimine par cette voie en quantité suffisante.

Pour Charrin et Roger il se produit des hémorragies dans le tissu cellulaire sous-muqueux, et les troubles d'irrigation et de nutrition qui en résultent expliquent la production des pertes de substances.

Ces lésions intestinales sont dues à un ensemble de phénomènes plus complexes. La diminution de la tension artérielle dans l'intoxication par le mercure est un fait bien constaté par Möering et dont ses tracés au sphygmomanomètre permettent de se rendre compte; d'autre part, l'élimination du mercure par les selles est indubitable. Ces deux phénomènes peuvent amener des désordres du tube digestif, mais un troisième agent pathogénique est indispensable pour produire les lésions que nous avons constatées; c'est l'infection secondaire. Bien des faits mettent en évidence son action: on sait le rôle de l'antisepsie buccale dans la prophylaxie de la stomatite mercurielle, et l'influence

heureuse du sublimé sur la marche de cette affection. L'absence de lésions dans le poumon, dans le cholédoque, organes par où passe le mercure, mais beaucoup plus aseptiques que le tube digestif, plaident encore en faveur de l'influence prédominante de l'infection secondaire sur l'action du métal lui-même.

Voici donc comment nous admettons, avec M. le professeur Cadéac, la production des accidents intestinaux. Il se produit au début une vaso-dilatation des capillaires sous-muqueux qui s'accompagne d'une élimination active du mercure par les sécrétions intestinales. Les hémorragies constatées par Charrin et Roger, et que nous avons toujours retrouvées, sont favorisées par la vaso-dilatation et par l'action nocive du mercure sur ce système sécréteur. Les troubles nutritifs locaux qui en résultent, l'action débilitante du mercure sur l'organisme, favorisent le développement de l'infection secondaire et la production de thromboses artérielles, ulcérations, etc.

La diarrhée qui accompagne la production de ces lésions peut être due soit à une augmentation des sécrétions, par suite des vaso-dilatations, soit au défaut de résorption consécutif aux mêmes désordres circulatoires.

Si les désordres sont plus graves à la suite d'injections sous-cutanées et surtout d'injections intra-veineuses, c'est que le mercure introduit par ces voies, quoique en petite quantité, s'élimine en masse, comme nous le prouverons dans la suite, et acquiert, de ce fait, une puissance caustique plus forte. Les désordres primitifs qui vont favoriser l'injection secondaire seront plus prononcés.

Dans toutes nos expériences qui se sont terminées par la mort de l'animal, nous avons trouvé des lésions rénales. Macroscopiquement, le rein se présente un peu augmenté de volume, la capsule se laissant enlever facilement ; à la coupe on remarque une congestion assez marquée de la substance corticale avec quelques petits points hémorragiques et même quelques travées sanguines ayant la direction des tubes droits.

Au microscope, nous avons trouvé des lésions graves surtout dans les tubes contournés.

Les cellules de leur épithélium se colorent, à l'exception du noyau, elles se détachent de la membrane basale en perdant la netteté de leurs contours et tombent dans la lumière du tube. Tout autour le tissu conjonctif, peu dense, est infiltré de nombreuses cellules lymphatiques. On trouve souvent des hémorragies, non pas dans le glomérule qui paraît relativement sain, mais dans l'intervalle des tubuli, quelquefois dans leur lumière.

Par quelques préparations à l'acide osmique, nous avons pu constater la dégénérescence graisseuse des cellules épithéliales de tout le système urinaire.

Prévost et Saikowski avaient constaté dans le rein des dépôts de carbonate de chaux. En versant de l'acide sulfurique dilué sur une coupe placée dans le champ du microscope, nous avons amené la production de nombreuses petites bulles de gaz en même temps que la coupe s'éclaircissait. Cette réaction nous paraît indiquer la présence d'un carbonate.

Les lésions, toujours les mêmes, sont dues, à n'en pas douter, à l'action du mercure s'éliminant en masse

par le rein. Ces hémorragies capillaires et la desquamation de l'épithélium rénal sont imputables à la même cause qui, dans le tube digestif, produit des lésions analogues. Si les tubes contournés sont particulièrement atteints, c'est que peut-être, comme le sulfindigotaté de soude dans l'expérience d'Heidenhain, le mercure est sécrété à leur niveau. Quant au symptôme albuminurie, il s'explique aisément par les mêmes lésions.

Nous avons trouvé un cas de cystite purulente ; Prévost, avait déjà signalé cette lésion. Le contact d'une urine chargée de mercure pourrait-elle irriter la muqueuse vésicale, détruire l'épithélium et permettre à une infection secondaire de se développer ?

Le foie, où le mercure introduit par la voie veineuse doit, comme dans les organes de sécrétion, traverser des systèmes capillaires délicats, présente des lésions qui ne sont pas sans analogie avec celles que nous venons d'étudier dans le rein.

Les travées hépatiques, déformées, sont constituées par des cellules augmentées de volume, mal colorées et mal différenciées les unes des autres. Par l'acide osmique, on peut mettre en évidence leur état de dégénérescence graisseuse. Ces travées cellulaires sont souvent séparées par de grands espaces contenant du sang extravasé.

Nous n'avons pourtant pas trouvé, chez nos chiens, des symptômes pouvant être imputables à une insuffisance hépatique. Pas d'urobiline, jamais de sucre, bien que cette substance ait été décélée par quelques auteurs dans l'intoxication mercurielle aiguë. On a éga-

lement signalé la polycholie. Nous avons trouvé des pigments biliaires. Un symptôme qui pourrait être dû, soit à l'insuffisance hépatique, soit à la gastro-entérite est l'augmentation de la quantité d'indican dans les urines. Ce principe qui existe normalement chez le chien nous a paru augmenté dans la plupart de nos expériences.

Les autres organes, poumons, myocarde, cerveau, ne présentaient pas de lésions.

Mœhring, étudiant au sphygmanomètre la pression artérielle, aurait trouvé une hypotension marquée. Nous n'avons pas fait la vérification de ses expériences ; nous pouvons dire seulement que durant les injections intraveineuses et pendant les moments qui suivent, le pouls ne présente pas à la main, des désordres appréciables.

Nous n'avons jamais observé ce choc mortel sur l'endocarde dont Ullmann avait signalé la possibilité et même la fréquence. Chez tous nos animaux, la mort ne s'est produite que plusieurs jours après les injections ; nous la croyons imputable aux lésions intestinales, hépatiques ou surtout rénales et aux infections secondaires.

Quant aux organes dont les désordres auraient pu produire une mort immédiate, cœur ou cerveau, ils n'ont eu, croyons-nous, qu'un rôle secondaire.

Nous venons de décrire les lésions provoquées par l'introduction dans l'organisme d'une dose de sublimé assez considérable pour produire une intoxication aiguë ou subaiguë.

Nos animaux de la série II n'ont présenté aucun

symptôme grave, et l'autopsie après la mort par section du bulbe, n'a permis de trouver aucune lésion appréciable macroscopiquement. Néanmoins, l'examen du foie et du rein nous a montré au microscope des désordres de même nature que ceux décrits précédemment, quoique bien moins prononcés. Les tubes contournés présentaient des cellules épithéliales à l'état de tuméfaction trouble, mais encore assez bien limitées et adhérentes à la membrane basale. Nous avons trouvé quelques points d'hémorragie.

Les chiens auxquels nous avons fait des injections à un demi milligramme par kil., série III, n'ont présenté aucun symptôme d'intoxication et aucun trouble dans leurs organes.

CHAPITRE III.

LESIONS PRODUITES LOCALEMENT PAR LES INJECTIONS INTRA VEINEUSES DE SUBLIMÉ.

La plupart des cliniciens qui ont fait des injections intraveineuses de sublimé décrivent avec soins le manuel opératoire, et attribuent à des fautes de technique la production des accidents locaux qu'ils ont constatés. Il nous semble donc utile d'indiquer le moyen de pratiquer ces injections dans les diverses espèces animales et chez l'homme.

Le choix de la veine varie suivant le sujet d'expérience : chez le *lapin*, les veines auriculaires, bien que peu volumineuses, sont placées dans un tissu cellulaire peu lâche qui les tient béantes et fixées, l'aiguille peut pénétrer facilement dans la lumière du vaisseau.

Chez le *chien* on peut trouver des veines sous-cutanées suffisamment volumineuses pour y pénétrer directement. Le plus souvent la peau trop épaisse glisse facilement sur le vaisseau et il est nécessaire de dénuder la veine. Nous avons fait quelques expériences sur le *cheval*. Par suite du volume des veines nous

n'avons eu aucune peine à pratiquer facilement nos injections.

Chez l'*homme*, on pique à travers la peau, les vaisseaux de l'avant-bras quelque fois ceux de la jambe ; on doit éviter de pénétrer dans des veines variqueuses.

Après avoir fait l'antisepsie de la région, le vaisseau rendu turgescent par une pression arrêtant la circulation de retour, l'aiguille flambée est poussée, inclinée, dans la lumière de la veine et vers la racine du membre. Quelques gouttes de sang s'écoulent à l'extrémité de l'aiguille et indiquent que l'on est bien dans le vaisseau. A ce moment, on adapte la seringue et après avoir rétabli le courant sanguin on pousse lentement l'injection.

Le seringue en verre de Luër, inattaquable par le sublimé, doit être préférée à la seringue de Pravaz. Chez les animaux auxquels nous injections des doses considérables nous avons employé une seringue en ébonite de 10 cc. et à piston gradué.

Un léger pansement antiseptique est appliqué sur la piqure de l'aiguille. Lorsqu'il se produit une petite hémorragie, il est facile de l'arrêter par une légère compression ou une pointe du thermocautère.

Les solutions que l'on a injectées sont assez variables ; la plupart des expérimentateurs ont utilisé la formule de Baccelli :

Bichlorure de mercure.....	1 gr.
Chlorure de sodium.....	3 —
Eau distillée.....	1000 —

Senger a employé une solution dix fois plus concentrée.

Bichlorure de mercure.....	{ 10 à 20 centig.
Chlorure de sodium	
Eau distillée.....	10 gr.

Lukosievicz a employé une solution à 5 ‰. Nous avons employé chez nos animaux des solutions à 4 ‰ ou à 2 ‰.

L'opération, telle que nous venons de la décrire peut-elle produire des désordres locaux? Ce mélange de sang et de sublimé qui a effrayé certains esprits va-t-il provoquer des coagulations?

Les expériences de Marle, rapportées par Nothnagel et Rossbach, établissent, que dans une solution albumineuse alcaline, s'il y a excès de chlorure de sodium, le HgCl^2 ne donne lieu à aucun précipité; le précipité se produit si l'excès n'existe pas. Or, le sang peut-être considéré comme une solution albumineuse alcaline contenant du NaCl . D'autre part, les formules employées pour les injections de sublimé contiennent encore ce sel.

Laplace, rapporté par Manquat, arrive à des conclusions qui se rapprochent de celles de Marle. L'addition de 5 ‰ de NaCl ou de HCl empêche, dit cet auteur, la combinaison du sublimé et de l'albumine.

Dans nos expériences, nous avons employé des solutions contenant tantôt de l' HCl tantôt du NaCl et nous ne croyons pas avoir eu des accidents imputables à nos solutions.

Les expériences de Marle et celles de Laplace, déjà anciennes établissent l'impossibilité d'amener des coagulations par la méthode de Baccelli.

Les cliniciens qui ont usé de ce procédé dans le traitement de leurs malades apportent des observations

qui, par leur nombre, constituent un argument des plus sérieux en faveur de l'inocuité de ce mélange. Nous rapporterons entre autres exemples Lane qui a pu faire 23 injections dans la veine médiane basilique, et Abadie, en France, qui aurait fait 1200 injections sans accident. Ces auteurs employaient quelquefois du cyanure de mercure, sel chimiquement plus neutre, mais le sublimé a été souvent employé par eux et il n'entraînait pas plus d'accidents.

Ces injections bien faites, disent ces auteurs, ne présentent aucun danger et les lésions locales sont uniquement dues à des fautes de technique.

Il existe pourtant des accidents et il est facile d'en relever : Blasko accuse dans ses observations plusieurs cas de thrombose dont cet auteur donne l'explication suivante : Il arrive souvent, dit-il, que l'aiguille passe à côté de la veine ou encore qu'elle la traverse de part en part ; une partie de l'injection se fait alors dans le tissu conjonctif périvasculaire, il en résulte de la périphlébite et une thrombose qui peut être passagère ou définitive.

Lewin a un cas de thrombose qu'il explique par le même mécanisme. Uhma, Kussel, sur le lapin, produisent deux cas de thrombose par défaut d'antisepsie et infection secondaire. Galezowsky rapporte que des expérimentateurs de Buda-Pest ont produit des abcès et des phlébites ; ces accidents ont été considérés, à la Société de dermatologie et de syphiligraphie, comme dus à une infection secondaire.

Lane faisant une injection dans une veine variqueuse amène des ulcères lents à guérir ; on sait l'ac-

tion nocive du moindre traumatisme chez des gens atteints de varices.

Nous n'avons pas trouvé des observations où il se serait produit des accidents d'embolie ; c'est que peut être, même lorsque le courant sanguin était interrompu, la cause en était dans une injection périvasculaire ayant entraîné la formation d'un tissu nodulaire étranglant la veine et non la formation d'un thrombus dont la désagrégation aurait produit l'embolie.

Les auteurs, qui ont employé des solutions assez concentrées comme Senger 1 %, Lukosiewicz 5 %, n'accusent pas d'accidents.

Il semble pourtant que le degré de dilution du sublimé ait une influence sur la coagulation du sang. C'est ce que prouveraient les expériences récentes d'Anna faites sur les veines fémorales du lapin.

Cet auteur injectant du sublimé à 10 % prétend avoir obtenu un caillot adhérent aux tuniques vasculaires, au bout de six à sept minutes. Ce caillot s'organiserait les jours suivants et obstruerait complètement et définitivement le vaisseau.

Une solution au millième produirait également très vite un coagulum local avec obstruction complète ; mais ici, l'organisation du caillot aboutirait à sa résorption et au bout de vingt-cinq jours, le vaisseau serait à nouveau perméable.

Ces expériences d'Anna sont en contradiction avec celles que nous avons rapportées jusqu'ici. Est-il possible d'expliquer ce désaccord ? Sans doute, dans la première partie de l'expérience, une injection d'une

solution à 10 % peut produire des lésions caustiques de l'endoveine, laquelle dépourvue ainsi de son endothélium, laisse coaguler la fibrine et produit une thrombose dont il est facile de comprendre le mécanisme.

Mais une solution à 1 % a une action caustique bien moindre. Peut-être, dans ces cas, faut-il attribuer à l'action du traumatisme produit par l'aiguille sur l'endoveine la lésion desquamative de l'endothélium.

D'ailleurs, la veine fémorale du lapin n'est point si apparente qu'on puisse facilement pénétrer dans son calibre, et plus qu'ailleurs peut-être les injections péri-vasculaires sont à craindre.

On a quelque peine, en outre, à comprendre que le mélange de sang et de sublimé puisse amener une thrombose au point même où se produit l'injection. Si le liquide pénétrant dans le courant circulatoire pouvait coaguler des particules de la masse sanguine, ces masses coagulées, entraînées par le courant, ne resteraient pas en ce point pour y former des thromboses, elles chemineraient pour créer des embolies. Or, ces embolies qui sont théoriquement la seule chose à craindre, aucun auteur ne les a constatées.

Dans nos expériences, nous avons eu assez souvent l'occasion d'amener l'oblitération de la veine. L'étude de chacun de ces cas nous permet d'arriver aux conclusions suivantes :

Lorsque l'injection est bien faite, si l'aiguille pénètre bien dans la lumière du vaisseau, on ne produit jamais l'oblitération de la veine avec des solutions inférieures comme concentration à 4 %.

Dans ces cas, nous avons pu faire plusieurs injections dans les mêmes veines.

Lorsque notre injection avait été mal faite, et que, par suite d'une mauvaise introduction de l'aiguille ou d'un mouvement de l'animal qui eut déplacé sa pointe, le liquide pénétrait dans le tissu périvasculaire, nous amenions une oblitération due à l'étranglement de la veine par du tissu nodulaire, et beaucoup plus rarement à la formation d'un thrombus. Cette oblitération était définitive.

Chez le chien, nous étions souvent obligé de mettre la veine à nu pour pratiquer l'injection. Par suite des difficultés d'antisepsie dans ces conditions, nous avons quelquefois déterminé un phlegmon au milieu duquel la veine s'est thrombosée.

Nous avons fait plusieurs injections dans les veines auriculaires du lapin, nous n'avons jamais produit de thrombose chez cet animal.

Pour rendre aussi minime que possible l'influence du traumatisme de l'aiguille, nous avons cherché des veines volumineuses dans la lumière desquelles il serait facile de pénétrer sans s'exposer à léser l'endo-veine ou à s'égarer dans le tissu péri-vasculaire.

Dans ce but, nous avons choisi la jugulaire du cheval.

EXP. XXI.

Après antisepsie préalable de la région, nous avons injecté 11 c.c. de sublimé dans chacune des veines jugulaires.

Nous n'avons eu aucune difficulté à pénétrer dans la lumière de ces vaisseaux. L'animal étant abattu, 36 heures

après, nous examinons immédiatement les veines intéressées. Il est facile de retrouver le point où notre aiguille a perforé la paroi ; *aucune trace de caillot* ; les bords rapprochés déterminent l'oblitération de la petite plaie.

Dans aucun cas, nous n'avons produit d'embolie.

Nous pouvons conclure de l'étude des observations publiées et de nos expériences, que les injections intra-veineuses de sublimé proposées par Baccelli, n'amènent pas d'accidents locaux lorsque ces injections sont bien faites.

Si le liquide pénètre dans le tissu conjonctif péri-vasculaire, on peut amener la formation d'un tissu cicatriciel, qui englobe la veine et détermine son oblitération. Par le même mécanisme on peut, d'après Blasko, amener de la périphlébite et une thrombose secondaire.

Le plus souvent cette thrombose est due à une injection mal faite et à une infection surajoutée.

Enfin, si la solution est très concentrée, 10 %, le sublimé pourrait produire une action caustique sur l'endoveine et déterminer ainsi la formation d'un thrombus.

CHAPITRE IV.

ELIMINATION DU MERCURE.

La recherche du mercure, dans les diverses sécrétions, a été entreprise par un assez grand nombre d'auteurs. Nous ne passerons pas en revue les divers procédés chimiques, qui révèlent la présence de ce métal. Mayençon et Bergeret, aux expériences desquels nous ferons quelques emprunts dans le cours de ce chapitre, ont décrit un moyen de recherche très précis, mais peut être moins facile à exécuter que celui proposé par Merget, dans son excellent travail sur le mercure (1894). Nous décrivons ce dernier procédé, avec lequel nous avons fait toutes nos analyses.

Une opération préliminaire indispensable est la transformation du Hg en sel mercurique soluble, par une ébullition, pendant quelques minutes, de la substance à analyser avec de l'acide azotique pur. La solution d'azotate mercurique ainsi obtenue doit être légèrement acide. On la verse ensuite dans un flacon que l'on remplit à peu près complètement, et l'on place deux ou trois fils de cuivre pur, bien décapés, plongeant dans le liquide et fixés par leur autre extrémité

dans l'axe du bouchon; trente-six heures suffisent pour permettre le dépôt de mercure sur les fils de cuivre et la formation de l'amalgame sur lequel vont porter nos recherches. On a préparé, d'autre part, une solution concentrée de nitrate d'argent ammoniacal dont on imbibe quelques feuilles de papier blanc, non gommé, qu'on laisse ensuite sécher à la chambre noire.

Si dans un pli de ce papier, et le séparant par une double feuille de papier à cigarettess, on place le fil de cuivre sec, on voit au bout de quelque temps un trait noir, dû aux vapeurs mercurielles qui, traversant le papier de soie, ont décomposé l'azotate d'argent.

Ce procédé nous a paru être d'une grande sensibilité, et, bien qu'injectant des doses minimes, nous avons obtenu en général des réactions d'une netteté indiscutable.

Voici le résultat des recherches que nous avons faites, avec M. le professeur Porcher, pendant toute la durée des expériences auxquelles étaient soumis nos animaux.

CHIEN DE L'EXP. I.

Hg : 10 min. après injection.

— 1 heure —

— 1 h. 1/4 —

— 16 h. —

— 4 jours —

— 2 j. —

— 2 j. —

Vers la fin du traitement.

Pas Hg : 4 jours après injection.

— 8 j. —

EXP. II.

Hg : 11 h. après injec.

— 3 j. — Signes d'intoxication antérieurs.

Pas Hg : 4 j. après injec. Au début du traitement.

— 3 j. — —

EXP. III.

Hg : 3 j. après injection. — A la fin du traitement.

Pas Hg : 5 j. après injection.

— 48 h. —

— 7 j. —

— 8 j. —

EXP. IV.

Hg : 1/4 d'h. après injection.

— 15 h. —

— 48 h. — A la fin du traitement.

EXP. V.

Hg : 1 h. après injection.

EXP. VIII.

Intoxication par dose massive.

Hg : 48 h. après injection.

— 3 j. —

Pas Hg : 5 jours après injection.

EXP. X.

Hg ; 1/4 d'h. après injection.

— 5 h. —

— 48 h. — A la fin du traitement.

Pas Hg : 30 h. ap. injec. Au début du traitement.

— 30 h. ap. injec. A la fin du traitement.

EXP. XI.

Hg : 1 h. 1/4 après injection.

— 24 h. —

A la fin du traitement.

Pas Hg : 48 h. après injection.

— 60 h. —

— 20 h. —

EXP. XII.

Hg : 1/2 h. après injection.

Pas Hg : 24 h. après injection.

Début de l'élimination. — Le mercure commence à s'éliminer très vite après une injection intraveineuse de sublimé ; c'est un fait constaté déjà par un certain nombre d'auteurs. Baccelli dit que ces malades éprouvaient une saveur métallique quelques minutes après la piqûre ; Blasko, Lindstrøm ont trouvé du mercure dans les urines une heure après. Toutes nos expériences concordent sur ce point avec ce qui a déjà été écrit : nous avons toujours trouvé du mercure une heure après et souvent avant ce laps de temps. Chez quelques chiens, nous avons trouvé une réaction positive très nette 1/4 d'heure et même 10 minutes après l'injection. Dans ces cas, non seulement le Hg s'éliminait vite, mais encore il s'éliminait en quantité considérable, de façon à produire avec l'urine qui se trouvait déjà dans la vessie, une solution assez concentrée pour y être décelable.

Durée de l'élimination. — Blasko prétend que le mercure s'élimine au maximum 2 ou 3 heures après l'injection et qu'il n'en existe plus 24 heures après, peut-être avant. Après un long traitement, cet auteur en

aurait trouvé quelquefois 48 heures après, une fois après sept jours. Lindstrøm, pour qui l'élimination est surtout active vers la huitième heure, n'a plus trouvé de mercure 24 heures après.

Les chiffres établissant la durée de l'élimination sont très variables dans nos expériences et ces variations sont très explicables. Nous injectons à nos chiens des doses progressives; rapidement nous arrivions à des quantités de mercure assez fortes, en même temps que les organes les plus indispensables à l'absorption et à l'excrétion de ce métal devenaient inaptes à leur fonctions.

Au début du traitement, lorsque la dose injectée était faible et que le sujet était sain, le Hg n'était plus appréciable 24 heures après l'injection. — A la fin, au contraire, surtout après l'apparition des accidents toxiques, l'élimination durait 48 heures, 3 jours, même 5 jours.

Dans la plupart des cas, cette lenteur est due sûrement à une diminution de la perméabilité rénale, dont nos recherches microscopiques nous ont d'ailleurs permis de nous rendre compte. On pourrait se demander aussi si le mercure n'était pas retenu dans l'organisme par le foie. Nous l'avons cherché plusieurs fois dans cet organe et nos réactions ont été positives, même dans des cas où il n'y avait pas coïncidence du métal dans les urines. Nous serions porté à croire qu'une partie du Hg injecté est emmagasiné dans le foie.

Quelques expériences, dont on comprendra les difficultés, ont été faites par Lindstrøm dans le but d'éta-

blir la quantité de sublimé qui s'élimine par les urines, dans les 24 heures qui suivent une injection intraveineuse. — Sur deux milligrammes qu'il injectait à ses malades, ce syphiligraphe en retrouvait un milligramme dans les urines excrétées jusqu'au lendemain. Si l'on considère les autres voies d'élimination, sécrétion intestinale, salive, etc., il est à croire que ce laps de temps suffit chez un sujet sain pour l'excrétion complète.

Nos observations nous ont donné une confirmation de cette idée déjà courante que l'intoxication est plus rapide lorsque l'élimination est défectueuse. Les chiens vieux, dont les reins altérés fonctionnent mal, ont succombé avec des doses de beaucoup inférieures à celles nécessaires aux jeunes chiens.

Il est utile de rapprocher de ces expériences les études de Mayençon et Bergeret établissant les règles qui président à l'élimination du sublimé lorsqu'il est ingéré par la voie stomacale ou par la voie sous-cutanée.

« Lorsqu'on absorbe Hg Cl^2 par le tube digestif, une partie, la plus considérable, s'élimine rapidement — 12 à 15 h. — tandis que l'autre imprègne d'abord les tissus pour n'être éliminée qu'insensiblement pendant les jours qui suivent. Si le traitement a été long, le mercure disparaît plus tardivement.

« Lorsque le sublimé est injecté sous la peau, le mercure imprègne tout l'organisme dans une demi-heure, on le retrouve dans les urines 2 heures après ; le rein et le foie sont les organes où on trouve le métal en plus grande quantité. Quatre jours suffisent à l'éli-

mination du sublimé pris à une seule dose ; après plusieurs injections le mercure disparaît plus lentement. »

Les expériences de Lindstrøm lui ont fait connaître qu'à la suite des injections sous-cutanées du sublimé, l'élimination du mercure commence 2 heures après et dure plusieurs jours. Les urines des premières 24 heures ne contiendraient que les 3/10 de la quantité injectée.

Nous n'avons cherché le mercure que dans l'urine de nos chiens ; ce métal s'élimine aussi par les selles en quantité considérable. Mayençon et Bergeret admettent que ces deux voies d'excrétion peuvent se suppléer. Prévost, de Genève, a également émis cette hypothèse et à l'appui de la même idée nous apporterons l'Exp. III.

Il s'agit dans ce cas, d'un vieux chien dont le rein cirrhotique, sénile, était sans doute peu perméable et dans l'urine duquel nous n'avons pas toujours obtenu les réactions positives qui devaient indiquer la présence du mercure. Les nombreuses ulcérations gastriques et intestinales, la diarrhée intense qu'avait présentée ce chien nous font supposer que le Hg s'éliminait en grande partie par le tube digestif.

De cette étude sur l'élimination du sublimé, nous pouvons conclure que, à faible dose, et chez les sujets sains, ce sel injecté dans les veines commence à s'éliminer immédiatement après l'injection et qu'il a complètement disparu après les premières 24 heures.

Après administration par la voie stomacale ou

sous-cutanée, cette élimination commence plus tard et dure plus longtemps.

Quel que soit le mode d'absorption, chez des sujets dont les organes, et spécialement les reins, sont lésés par une lésion ancienne ou par l'action toxique de ce sel, le sublimé s'élimine moins vite.

Après un traitement longtemps continué, le mercure apparaît dans les urines pendant plusieurs jours. Cette durée d'élimination serait moins longue, dans le cas où le sublimé aurait été introduit par la voie veineuse.

CHAPITRE V.

EMPLOI ET VALEUR THÉRAPEUTIQUE DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE SUBLIMÉ

Nous avons établi que chez le chien bien portant on peut injecter une dose équivalente à un demi-milligramme par kil. sans amener de troubles appréciables. C'est là, croyons-nous, une dose maxima qu'on ne doit pas administrer lorsqu'on emploie la méthode dans un but thérapeutique. Il est surtout important de ne pas l'atteindre dans les autres espèces chez lesquelles les expériences ont moins bien établi la susceptibilité de l'organisme. Dans la même espèce, il doit exister des individus particulièrement sensibles à ce mode d'administration du sublimé. Nous n'en n'avons pas trouvé dans le cours de nos expériences. Néanmoins il est utile, croyons-nous, de commencer par des doses faibles et de tâter ainsi la tolérance de l'organisme.

Le degré de concentration de la solution employée n'est pas sans importance ; trop forte — expérience d'Anna. 10 % — elle détermine des thromboses locales. Aussi, croyons-nous, qu'il vaut mieux éviter les formules dans lesquelles le sublimé n'est pas assez dilué ;

celle de Lukosiewicz 5 % et celle de Senger 1 à 2 % ne doivent être employées qu'avec réserve.

Voici d'ailleurs les doses et les solutions employées dans un but thérapeutique par un certain nombre d'auteurs.

BACCELLI : Solution de sublimé			
	corrosif de 1 à 3/1 000	de 1 à 14 millig. progressivement.	
BLASKO	— 3/1 000	de 1 à 12	—
TOMMASSOLI	— —	de 1 à 8	—
LEWIN	— —	de 3 à 6	—
LINDSTRÖM	— —	de 1 à 5	—
LUKOSIEWICZ	— 5/1 00		
SENGER	— 1/1 00	de 10 à 20	—
KERSMARCKY	— —	de 1 à 5	—
ABADIE : Solution de cyanure de Hg 1/100			
LANE	— —	1/100 1 à 2 centig.	
LINDSTRÖM	Benzoate de mercure de 1 à 10 milligr.		

Rappelons encore le soin qu'il faut apporter à pratiquer les injections intraveineuses. Les solutions trop concentrées et surtout le défaut d'antisepsie peuvent amener des thromboses. La mauvaise pénétration de l'aiguille n'a d'autre inconvénient, le plus souvent, que de produire une légère douleur et d'entraîner la formation d'un tissu cicatriciel qui enserre ensuite le vaisseau et le rend imperméable.

Que faut-il penser de l'action thérapeutique des injections intraveineuses ?

Dans la syphilis, les injections intraveineuses de sublimé produisent d'excellents résultats ; tous les auteurs qui les ont employées sont unanimes à reconnaître ce fait.

Sur 76 cas de syphilis, Lane a obtenu 50 guérisons complètes, 16 cas d'amélioration suffisante ; les autres

malades n'ont pas subi le traitement jusqu'au bout. Blasko dit avoir obtenu par cette méthode des résultats remarquables. Ce mode d'administration est plus efficace que tout autre, dit Lewin. Dinkler assure qu'elle produit de bons effets sur toutes sortes de lésions. Il fait néanmoins des réserves sur les récidives possibles. Constant, dans sa thèse inaugurale (Nancy, 1896), apporte des observations où des malades qui n'avaient reçu du mercure que par la voie veineuse ont vu disparaître leurs accidents.

Nous considérons donc comme établie cette action efficace et énergique de la méthode de la Baccelli dans le traitement de la syphilis. Cette puissance s'explique par l'imprégnation de l'organisme d'une quantité de mercure minima sans doute, mais plus considérable, à un même moment qu'à la suite de tout autre mode d'absorption.

Quant à la forme sous laquelle ce métal se trouve dans les humeurs, elle a assurément quelque importance, bien que les préparations mercurielles les plus diverses aient une action favorable dans le traitement de cette affection. Or les injections intraveineuses amènent, au contact de l'organisme, soit le sel, tel qu'il est injecté, soit la réaction à son état naissant, qui va se produire dans les vaisseaux sanguins ; elles auront une action plus efficace que les préparations administrées par ailleurs qui avant d'imprégner intimement l'organisme ont subi des modifications dans les organes d'absorption.

Il est utile d'établir si ce mode d'administration est préférable à ceux employés couramment et quelles sont ses indications.

Cette méthode, dit Baccelli, constitue le moyen le plus sûr, le plus énergique et le plus rapide de traiter la syphilis ; on injecte sans douleur des quantités minimales de mercure de sorte que l'organisme n'en est pas encombré. Enfin, ce mode d'absorption met le médicament en contact avec les parois vasculaires que la syphilis attaque si souvent.

Les injections intraveineuses ont une action sûre et énergique ; mais il est rare de ne pas amener la disparition des accidents par les autres méthodes employées de nos jours. Les injections intramusculaires, sous-cutanées, l'absorption par voie stomacale, ou les frictions réussissent le plus souvent. Quant à la rapidité de l'imprégnation de l'organisme par le mercure, si elle est pour ainsi dire instantanée à la suite des injections intraveineuses, on sait, depuis les recherches de Mayençon et Bergeret, que introduit par la voie sous-cutanée, le mercure se retrouve dans la plupart des organes une heure après.

Si donc la méthode de Baccelli présente quelque avantage sous ces rapports, les moyens ordinaires d'administration ne sont point si inférieurs qu'il faille dans tous les cas recourir à une méthode dont le manuel opératoire est plus compliqué.

L'action sur les parois vasculaires est-elle plus forte après l'application de ce mode d'absorption ? Les hémorragies que produisent les capillaires du rein, du foie ou du tissu cellulaire sous-muqueux de l'intestin sembleraient indiquer une sorte de prédilection pour le système vasculaire, mais les autres méthodes amènent souvent les mêmes lésions lorsqu'on veut par elles

produire l'intoxication ; on trouve du mercure dans le sang à la suite de tout mode d'administration, et les parois vasculaires doivent bénéficier de la présence de ce métal. Encore ici, par les injections intraveineuses on amène l'imprégnation des parois vasculaires par le mercure durant quelques heures. Par les autres méthodes, s'il passe au contact de ces parois une quantité plus considérable de métal, cette quantité se fractionne par une durée beaucoup plus longue ; de plus, ici surtout, la forme sous laquelle se présente le mercure peut expliquer l'action plus énergique des injections intraveineuses.

Pour Stoukowenkow, le principal avantage de la méthode de Baccelli est de n'utiliser qu'une quantité minime de mercure ; ce métal s'éliminant aussitôt n'encombre pas les organes les plus indispensables à la nutrition de l'individu. Ce fait constitue évidemment une supériorité en faveur de ces injections, remarquons toutefois qu'il peut être aussi dangereux de faire passer, très vite, à travers les organes une quantité minime de sublimé, qu'une dose bien plus forte en beaucoup plus de temps. La toxicité si élevée des injections intraveineuses semblerait prouver le danger qu'il y a à abuser de ce mode d'administration. De plus, par le fait seul que le mercure s'élimine plus vite, l'effet thérapeutique dure moins longtemps ; cette méthode, qui peut être très bonne pour produire une action énergique, immédiate, n'imprègne pas assez longtemps l'organisme pour le mettre à l'abri des récidives.

La possibilité de faire des injections indolores, les facilités de dosage constituent deux avantages précieux de ce mode d'administration.

En somme :

En tant que médication intraveineuse, la méthode de Baccelli doit être réservée à un certain nombre de cas exceptionnels; néanmoins on ne doit pas craindre de l'employer lorsque on se trouve en présence d'accidents syphilitiques graves, ou à marche rapide, syphilis cérébrale, iritis, etc. Elle est surtout indiquée lorsque ces lésions n'ont pas cédé aux autres méthodes. Quelquefois, la douleur des injections sous-cutanées ou intra-musculaire, l'intolérance gastrique ou la répugnance pour les frictions peuvent justifier son emploi.

Enfin, comme le dit Blasko, elle peut être avantageusement employée chez des malades débilités, des phtisiques, chez lesquels les doses fortes de mercure amènent facilement des accidents.

Lorsqu'on connut la possibilité chez l'homme d'injecter le sublimé dans les veines, on se hâta d'employer cette méthode dans le traitement des maladies infectieuses avec l'espoir de produire, par le contact de cet antiseptique puissant, la destruction du germe pathogène.

Nous avons déjà dit que Desguins, d'Anvers, avait obtenu trois fois la guérison sur quatre cas de septicopyohémie traités par ce moyen.

Kersmarsky rapporte 2 cas de fièvre puerpérale dans lesquels les injections intraveineuses auraient produit les plus heureux effets.

Il s'agit de deux malades chez lesquelles la septicémie s'était déclarée 4 et 5 jours après l'accouchement. Elles présentaient de grands frissons, un état général mauvais avec une température élevée, et une extrême fréquence du pouls. On leur administra par la voie veineuse 1 à 5 millig. par jour de sublimé; une des malades reçut ainsi 37 millig. en 10 jours, l'autre 31 millig. en une semaine.

L'amélioration coïncida chez chacune d'elles, avec l'application de la méthode et l'auteur ne doute pas que les injections ont eu la plus grande part sur la marche heureuse de la maladie.

Etant donnée l'inocuité de la méthode, dit-il, on ne doit pas craindre d'y avoir recours dans certaines formes de septicémies. Les injections sous-cutanées, au contraire, n'ont d'après lui, aucun effet.

Senger, dans des cas de rhumatisme articulaire aigu ou de pseudo-rhumatisme infectieux, survenant à la suite d'érysipèle, de phlegmon, de fièvre puerpérale, a constaté que les malades soignés par la méthode, éprouvaient une amélioration après chaque injection.

Les douleurs diminuaient ainsi que l'œdème péri-articulaire; il survenait chaque fois un abaissement de température.

Les manifestations séreuses de la blennorrhagie, dit Lœwi, et les gripes pourraient bénéficier de ce mode de traitement.

Toutes ces applications constituent des tentatives d'antisepsie interne; or, nous avons vu que les expériences de laboratoire n'avaient guère été favorables à ce genre de médication.

Koch, injectant du sublimé dans les veines d'animaux charbonneux, n'a pas constaté d'amélioration dans leur état.

Bouchard, par l'iodure mercurique, aurait obtenu quelques résultats. Les animaux charbonneux ainsi traités présentèrent une survie de quelques heures sur les témoins, et leurs organes inoculés ne purent reproduire l'infection ; une fois même, cet auteur aurait obtenu un cas de guérison.

Nous avons traité par les injections intraveineuses de sublimé des animaux inoculés préalablement avec le charbon ou le streptocoque.

EXP. XXII.

12 déc. *Lapin 2 k. 150* reçoit 5 cent. cubes de culture de streptocoque de pleurésie dans la veine auriculaire gauche et 2 millig. de sublimé dans la veine auriculaire droite.

14 — Mort dans la nuit. Pleuropneumonie et ascite. Streptocoque dans le sang. Le sang inoculé ensemence un ballon.

12 déc. Témoin. *Lapin 2 k. 100* reçoit 6 cent. c. de culture de streptocoque dans la veine auriculaire.

16 — Mort 48 h. après le précédent, même lésion, même réaction du sang.

EXP. XXIII.

14 — *Gros chien noir 59 kil.* reçoit dans la jugulaire 20 c. c. de culture de streptocoque et 1 millig. par kilo de sublimé.

15 — Signes d'abattement, $T = 40^{\circ}5$.

16 — Mort dans la nuit du 16 au 17.

Pas de thrombose des jugulaires, aucun signe d'intoxication par le sublimé, exsudat sanguinolent dans

la plèvre et dans le péricarde. Streptocoque dans le sang.

- 14 déc. Témoin. *Gros chien de 45 kil.* Reçoit 19 c. c. de culture de streptocoque dans la jugulaire.
15 — T = 38°5.
17 — Etat s'améliore.
20 — L'animal est revenu à la santé.

Exp. XXIV.

- 8 déc. *Lapin de 2 k. 500*, reçoit 5 divisions de culture charbonneuse dans la veine auriculaire gauche et 0,001 par k. de sublimé dans la veine auriculaire droite.
9 — Nouvelle injection de même quantité de sublimé.
11 — Idem.
12 — Mort. Le sang contient des bactéries charbonneuses un ballon ensemencé produit une culture virulente.

8 déc. Animal témoin. *Lapin 2 k. 080*, reçoit dans la veine auriculaire 5 divisions de culture charbonneuse.
14 — Mort 48 h. après le précédent. Bactéries charbonneuses dans le sang.

Exp. XXV.

- 12 déc. *Chien de 16 kil.* reçoit dans les veines 8 c. c. de culture charbonneuse et 16 millig. de sublimé dans la jugulaire.
14 — Pas de troubles apparents, nouvelles injections intra-veineuses de 18 c. c. de charbon et 16 millig. de sublimé.
15 — Signe d'abattement. T = 40°5.
16 — Mort. Ulcérations intestinales, foie confectionné, bactéries dans le sang.

- 12 déc. Témoin. *Petit chien gris.* — Poids, 6 k. 500 reçoit
4 c. c. de culture charbonneuse dans la jugulaire.
14 — Pas de troubles apparents; nouvelle injection de 9 c. c.
15 — T = 39° 6.
16 — Etat d'amélioration.
20 — Le chien est revenu à la santé.

Dans ces expériences que nous avons répétées plusieurs fois, chez le chien et chez le lapin, nous avons toujours amené la mort des animaux ayant reçu le sublimé avant celle des témoins. Quelquefois même ces derniers ont échappé à la mort.

Par suite des fortes doses de sublimé que nous injectons, ce résultat n'a rien qui puisse nous étonner. Un milligramme par kilo d'animal constitue une dose nocive même chez un sujet sain. — Les lésions imputables au sublimé sont même plus étendues lorsqu'on emploie cette dose chez un animal malade. C'est ainsi que dans l'expérience numéro XXV nous avons trouvé des ulcérations intestinales, lésions que nous n'avions jamais produites chez le chien bien portant avec cette quantité. Mais ce que nous aurions dû obtenir par ces fortes doses, c'est une action antiseptique sur le germe infectieux, et sa destruction dans l'organisme. Or, les recherches faites dans le sang, l'inoculation des organes et lesensemencements dans des bouillons de culture ont toujours donné des résultats positifs. Nous pouvons conclure de ces expériences qu'à la dose de un milligramme par kilo, le sublimé introduit dans les veines affaiblit l'organisme sans détruire le germe pathogène.

Quelques expériences d'injections intraveineuses de un demi-milligramme par kilo ont produit des résultats comparables. Jamais nous n'avons pu, par une injections guérir les infections créés expérimentalement par des inoculations, soit de charbon, soit de streptocoque.

CONCLUSIONS.

I. — Le bichlorure de mercure injecté dans les veines est beaucoup plus toxique que le même sel introduit par la voie sous-cutanée — près de 5 fois — et surtout par la voie gastrique — plus de 10 fois.

On peut, chez le chien bien portant, pratiquer pendant plusieurs jours des injections intraveineuses de un demi-milligramme par kilo d'animal sans amener des désordres appréciables.

II. — Le sublimé introduit dans les veines commence à s'éliminer immédiatement après l'injection ; si on n'a administré qu'une seule dose, l'élimination est complète après vingt-quatre heures. Après plusieurs doses, l'élimination dure plus longtemps ; elle est néanmoins plus rapide qu'à la suite de tout autre mode d'administration.

III. — Lorsqu'on pratique les injections intraveineuses de sublimé avec des précautions antiseptiques suffisantes, si l'aiguille pénètre bien dans la lumière du vaisseau, et que la solution injectée ne soit pas trop concentrée, on ne produit aucun désordre local.

IV. — Les injections intraveineuses de sublimé ont été proposées par le professeur Baccelli pour combattre les accidents syphilitiques. Elles constituent un moyen de traitement énergique et rapide qui peut être employé lorsqu'il faut agir très vite, lorsque le malade se refuse aux autres modes d'administration, ou ne peut les tolérer, enfin, lorsque ces autres méthodes ont échoué.

Dans le cours des infections aiguës, septicémie, fièvre puerpérale, rhumatisme, etc., la méthode de Baccelli a paru, à quelques auteurs, favoriser la guérison. On n'a jamais pu par ces injections guérir des infections créées expérimentalement par des inoculations de *Bacilus anthracis* ou de *streptocoque*.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE THÈSE,

SOULIER.

Vu :

LE DOYEN,

LORTET.

Vu, et Permis d'imprimer :

LE RECTEUR,

G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE.

- ANNA. — *Médecine moderne*, 4 juin 1894.
Annales de Dermatol. et de Syphil., 1894, pp. 1119, 1150.
Annales de Dermatol. et de Syphil., 1895, pp. 61, 278, 360, 706, 1222, 1231.
Annales de Dermatol. et de Syphil., 1896, pp. 438, 1225.
- BACCELLI. — *Rif. med. Gen.*, 1890. Injec. intravein. de sels de quinine.
- BACCELLI. — *Berlin Klin. Woch.*, 1894. Injec. intravein. de sublimé.
- BERLIOZ. — *Annales de l'Enseign. sup. de Grenoble*, 1889.
- BINZ. — *Vorlesung über Pharmacologie*, 1891.
- BLASKO. — *Berlin Klin. Woch.*, 1894, p. 109.
- BONO (de). — *Arch. die Ottolm.* III, 105. Inj. intravein. de sublimé dans la thérapeutique oculaire.
- BOUCHARD. — *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, 1887.
- BOUCHARD. — *Thérapeutique des maladies infectieuses*, 1889.
- Bulletin médical*, 1894, p. 394.
- Bulletin médical*, 1895, p. 393, 486.
- CADÉAC. — *Pathol. générale*.
- CHARRIN et ROGER. — *Société de Biologie*, 1886.
- Centralblatt für Klin. Med.*, 1883,
- DESGUIN. — *Annal. Soc. de Méd. d'Anvers*.
- FORNACA et MICHELI. — Inj. intravein. de fer. Acad. Méd. Torino, 1897.
- KESMARSKY. — *Centralblatt für gynecologie*, 22 septembre 1894.

- LADEVI-ROCHE. — Thèse, Paris, 1871.
- LANE. — *Brit. Med. Journal*, 12 décembre 1896.
- LINDSTRÆM. — *Presse Médicale*, mai 1898.
- LÆVI. — *Riforma Medica*, octobre 1897.
- MANQUAT. — *Traité de Thérapeutique*, 1895.
- MAYET. — *Lyon Médical*, 1891.
- MAYENÇON et BERGERET. — *Lyon Médical*, 1873.
- MERGET. — *Du Mercure*, 1894.
- NOTHNAGEL et ROSSBACH. — *Traité de Thérapeutique*, 1889.
- PRÉVOST. — *Revue de la Suisse Romande*, 1882, 1883.
- Presse Médicale*, avril 1898. Technique des inj. intravein.
de sels de mercure.
- ROBIN. *Bulletin de l'Acad. de Méd*, 1892.
- SAIKOWSKY. — *Virchow arch.*, t. XXXVIII, 1866.
- SENGER. — *Centralblatt für die gesam. Therap.*
- SOULIER. — *Traité de Thérapeutique*, 1995.
- STOUKOWENKOFF. — *Therap. Woch.*, 1895.
- Wien. Medical Press*, 1894, n° 48.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	7
CHAP. I. — Historique des injections intraveineuses de sublimé	10
CHAP. II. — Toxicité de ces injections. Comparaison avec les autres modes d'absorption. Lésions produites.	16
CHAP. III. — Lésions produites localement par les injections intraveineuses de sublimé.	44
CHAP. IV. — Elimination du mercure.	52
CHAP. V. — Emploi et valeur thérapeutique des injections intraveineuses de sublimé.	60
CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE.	73

